



Akutni bronhiolitis

Acute bronchiolitis

Željka Vlašić Lončarić¹ , Tatjana Savić-Jovanović¹, Mirjana Turkalj¹

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Ključne riječi

BRONCHIOLITIS, etiologija, patogenezna, dijagnostika;
KLINIČKA SLIKA; LIJEČENJE

Key words

BRONCHIOLITIS, etiology, pathogenesis, diagnostics;
CLINICAL FINDINGS; TREATMENT

SAŽETAK. Akutni bronhiolitis infekcija je donjega dišnog sustava, zahvaća prvenstveno male dišne putove (bronhiole) te je čest uzrok bolesti i hospitalizacije dojenčadi i male djece. Po definiciji radi se o kliničkom sindromu respiratornog „distresa“, koji se javlja kod djece mlađe od dvije godine, a obilježavaju ga klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava (npr. rinoreja) praćeni infekcijom donjega dišnog sustava. Obično se javlja s primarnom infekcijom ili reinfekcijom virusnim patogenom. Upala bronhiola nastaje kada virusi ulaze u terminalne bronhiolarne epitelne stanice te uzrokuju njihovo izravno oštećenje i upalu. Edem sluznice, prekomjerno stvaranje sluzi i propadanje epitelnih stanica dovode do začepjenja malih dišnih putova i stvaranja atelektaza. Bronhiolitis je najčešće uzrokovan virusnom infekcijom. Iako udio infekcije određenim virusima varira ovisno o godišnjem dobu, respiratorni sincicijski virus (RSV) je najčešći uzročnik, a potom rinovirus. Manje uobičajeni uzročnici jesu redom: virus parainfluenze, humani metapneumovirus, virus influence, adenovirus, koronavirus i humani bocavirus. Molekularnom dijagnostikom virusna etiologija može se potvrditi u više od 95% slučajeva. Klinički se manifestira vrućicom, kašljem i poremećajem disanja (npr. tahipneja, retrakcije interkostalnih prostora i juguluma, piskanje, auskultacijski čujne krepitacije). Često mu prethode klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava, koji traju jedan do tri dana. Postavljanje dijagnoze uglavnom se temelji na anamnezi i kliničkoj slici; laboratorijska i radiološka dijagnostika pomoćne su metode, a izolacija virusa daje nam konačnu potvrdu bolesti. Trajanje i tijek akutnog bronhiolitisa ovisi o dobi djeteta, težini bolesti, stanjima vezanim uz povećani rizik (npr. nedonoščad, kronična plućna bolest) i uzročniku bolesti. Liječenje je u većini slučajeva suportivno (adekvatna hidracija, toaleta nosa i održavanje prohodnosti dišnih putova, inhalacijska terapija), a kod težih kliničkih slika pribjegava se primjeni respiratorne potpore (neinvazivne i/ili invazivne). Unatoč svemu, bronhiolitis je ipak uglavnom samoograničavajuća bolest i većini djece nije potrebna hospitalizacija te se u potpunosti oporave do 28 dana od početka simptoma bolesti.

SUMMARY. Acute bronchiolitis is infection of lower respiratory system, it primarily affects the small airways (bronchioles) and is a common cause of illness and hospitalization of infants and young children. It is a clinical syndrome of respiratory distress, which occurs in children under 2 years of age, characterized by clinical signs of upper respiratory tract infection followed by lower respiratory tract infection. Bronchiolitis occurs when viruses enter the terminal bronchiolar epithelial cells and cause their direct damage and inflammation. Oedema of mucous membrane, excessive production of mucus and destruction of epithelial cells lead to obstruction of small airways and formation of atelectasis. Bronchiolitis is most often caused by viral infection. Although the proportion of infections with certain viruses varies depending on the season, respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause, followed by rhinovirus. Other causative agents are parainfluenza virus, human metapneumovirus, influenza virus, adenovirus, coronavirus and human bocavirus. Viral etiology can be confirmed with molecular diagnostics in more than 95 percent of cases. Disease is clinically manifested by fever, cough and breathing disorders. It is often preceded by clinical signs of upper respiratory tract infection, which last 1 to 3 days. Diagnosis is mainly based on the anamnesis and clinical features, laboratory and radiological diagnostics are auxiliary methods, isolation of the virus gives us the final confirmation of the disease. Duration and course of acute bronchiolitis depends on the age of the child, severity of disease, conditions associated with increased risk (premature infants, chronic lung disease) and the causative agent of the disease. In most cases, treatment is supportive. In more severe clinical cases, respiratory support (non-invasive and/or invasive) is resorted to. Despite everything, bronchiolitis is still mostly a self-limiting disease and most children do not need hospitalization and fully recover within 28 days from the onset of symptoms.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Željka Vlašić Lončarić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5527-8112>, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb, e-pošta: zeljkavlasic@yahoo.com

Akutni bronhiolitis je infekcija donjega dišnog sustava, zahvaća prvenstveno male dišne putove (bronhiole) te je čest uzrok bolesti i hospitalizacije dojenčadi i male djece.

Definicija

Bronhiolitis je klinički sindrom respiratornog „distresa“, javlja se kod djece mlađe od dvije godine, obilježavaju ga klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava (npr. rinoreja) praćeni infekcijom donjega dišnog sustava. Obično se javlja s primarnom infekcijom ili reinfekcijom virusnim patogenom.^{1–3} U male djece, klinički se dijagnoza bronhiolitisa može se preklapati s ponavljajućim virusno induciranim zviždanjem i akutnom, virusno induciranom bronhoopstrukcijom.

Za potrebe kliničkih istraživanja akutni bronhiolitis obično se definira kao prva epizoda piskanja u djeteta dobi do 24 mjeseca s klinički verificiranom virusnom infekcijom donjega dišnog sustava, a nema drugoga kliničkog objašnjenja za piskanje.^{4,5}

Patogeneza

Respiratorni virusi šire se na dva načina:

1. Pomoću sitnih čestica aerosola, prilikom kašljanja, kihanja ili govora, s osobe na osobu na većoj udaljenosti (više od 1,5 metra). Na taj način prenose se adenovirusi, virusi influence, varicele, mumpsa, rubele i ospica.
2. Pomoću velikih kapljica sekreta, sekret iz nosa bolesnika kontaminira predmete te se preko ruku prenese na sluznicu nosa ili oka osjetljive osobe (često autoinokulacija).

Na ovaj način prenose se rinovirusi, virusi parainfluence i RSV (respiratorni sincicijski virus).

Preživljavanje RSV-a različito je, ovisno o podlozi na koju se „hvata“. Tako se zadržava na glatkim predmetima oko 6 sati, na gumenim rukavicama oko 1,5 sat, na tekstilu (odjeći) i papiru 30–45 minuta te na koži 20 minuta.

Upala bronhiola nastaje kada virusi ulaze u terminalne bronhiolarne epitelne stanice te uzrokuju njihovo izravno oštećenje i upalu. Edem sluznice, prekomjerno stvaranje sluzi i propadanje epitelnih stanica dovode do začepjenja malih dišnih putova i stvaranja atelektaza. Na temelju nalaza uzoraka biopsije ili obdukcije u teškim oblicima, kao i na životinjskim modelima, patološke promjene sluznice bronhiola počinju 18 do 24 sata nakon početka infekcije te uključuju nekrozu bronhiolarnih stanica, oštećenje cilija i infiltraciju peribronhiolarnih prostora limfocitima.^{6–8}

Mikrobiologija

Bronhiolitis je najčešće uzrokovan virusnom infekcijom. Iako udio infekcije određenim virusima varira

ovisno o godišnjem dobu, respiratorni sincicijski virus (RSV) najčešći je uzročnik, a potom rinovirus.^{9–12} Manje uobičajeni uzročnici jesu redom: virus parainfluence, humani metapneumovirus, virus influence, adenovirus, koronavirus i humani bocavirus.^{9,13–15} Molekularnom dijagnostikom virusna etiologija može se potvrditi u više od 95% slučajeva; dva ili više virusa istovremeno otkriveno je u otprilike jedne trećine hospitalizirane djece.^{16–19} Važno je napomenuti i da su u rijetkim slučajevima infekcije donjega dišnog sustava i epizode piskanja u dojenčadi uzrokovane bakterijama *Mycoplasma pneumoniae* i *Bordetella pertussis*.

- RSV – RSV najčešći je uzročnik bronhiolitisa; otkriva se uglavnom kao jedini uzročnik. Virus je prisutan u cijelom svijetu i uzrokuje sezonske epidemije. U pojasu umjerene klime kasnojesenske i zimske epidemije akutnog bronhiolitisa obično su povezane s RSV-om. U tropskim i subtropskim klimama epidemije su obično povezane s kišnom sezonom. Epidemijsko javljanje RSV-a u Republici Hrvatskoj obično počinje u studenom i traje do svibnja, s periodicitetom intenzivnosti svake druge godine.
- Rhinovirus – humani rinovirusi glavni su uzročnici prehlade, a povezani su i s infekcijom donjega dišnog sustava u male djece i osoba s kroničnom plućnom bolešću.²⁰ Često se otkriva kao dvojna virusna infekcija. Rinovirus se često javlja kao uzročnik bronhiolitisa u proljeće i jesen.^{12,21}
- Virus parainfluence – virus parainfluence tipa 3 povezan je s epidemijama u rano proljeće i jesen. Virus parainfluence tipa 1 i 2 također može uzrokovati bronhiolitis.²²
- Humani metapneumovirus – ponekad se javlja u kombinaciji s drugim virusnim infekcijama, a potvrđen je kao uzročnik bronhiolitisa i upale pluća u djece.^{23,24}
- Virus gripe – klinički znakovi gripe u donjem dišnom sustavu ne razlikuju se od onih uzrokovanih RSV-om ili virusnim infekcijama parainfluence.
- Adenovirus – može uzrokovati infekcije donjega dišnog sustava, uključujući akutni bronhiolitis, bronhiolitis obliterans i upalu pluća, iako najčešće uzrokuje akutni faringitis i hunjavicu.
- Koronavirus
 - Endemski ljudski koronavirusi najčešće uzrokuju običnu prehladu, ali ponekad mogu uzrokovati infekcije donjega dišnog sustava kao što je bronhiolitis i to tijekom cijele godine.^{12,25,26} Prije infekcije virusom SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom tipa 2), većina slučajeva akutnog bronhiolitisa povezanog s koronavirusom bile su koinfekcije s RSV-om.²⁷

- SARS-CoV-2 također može uzrokovati bronhiolitis.
- Ostali koronavirusi uzrokuju teški akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV-1) i bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS-CoV).
- Humani bocavirus 1 – uzrokuje infekcije gornjega i donjega dišnog sustava tijekom jesenskih i zimskih mjeseci.^{13,28–30} Klinički se mogu manifestirati kao akutni bronhiolitis i sindrom pertusisa.³¹

Epidemiologija

Bronhiolitis se javlja u dojenčadi i djece do dvije godine starosti, uglavnom tijekom jesenskih i zimskih mjeseci.³²

To je vodeći uzrok hospitalizacije u dojenčadi i male djece.^{32,33,34,35}

Ako pak gledamo spolnu uvjetovanost, 1,7 puta češći je u dječaka.

Epidemiologija je vrlo slična onoj kao i kod infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) jer većinu slučajeva upravo i uzrokuje RSV.

Pandemija koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) i intervencije primijenjene za kontrolu navedene pandemije (nevezane uz primjenu cjepiva) značajno su smanjile cirkulaciju RSV-a i drugih respiratornih virusa koji bi inače redovito uzrokovali bronhiolitis tijekom jeseni i zime 2020. – 2021. godine.^{36–39} Međutim, u ljeto 2021. dogodio se intenzivan skok aktivnosti RSV-a, virusa parainfluence 3 i humanog metapneumovirusa. Još uvijek nije jasno kako će pandemija SARS-CoV-2 promijeniti epidemiologiju akutnog bronhiolitisa u godinama koje slijede.

Čimbenici rizika za teže oblike bolesti

Čimbenici rizika za teški ili komplicirani bronhiolitis jesu:^{40–47}

- nedonošće (gestacijska dob ispod 36 tjedana)
- mala porođajna težina
- dojenačka dob manja od 12 tjedana
- kronična plućna bolest (bronhopulmonalna displazija)
- anatomske anomalije dišnih putova
- hemodinamski značajna prirođena srčana greška
- imunodeficijencija
- neurološke bolesti.

Okolišni i ostali čimbenici rizika (pasivno pušenje, neuredno i zapušteno kućanstvo, kolektivi – vrtići, rođenje otprilike dva mjeseca prije ili nakon početka epidemije, djeca rođena iz blizanačkih ili višeplođnih trudnoća, starija braća i sestre te visoka nadmorska visina (iznad 2500 metara) također mogu pridonijeti razvoju težeg oblika bolesti.^{45,48–52}

Kliničke značajke

Bronhiolitis je sindrom respiratornog „distresa“ koji se javlja prvenstveno kod djece ispod dvije godine života, manifestira se vrućicom (obično iznad 38,3°C), kašljem i poremećajem disanja (npr. tahipneja, retrakcije interkostalnih prostora i juguluma, piskanje, auskultacijski čujne krepitacije). Često mu prethode klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava, koji traju 1 – 3 dana (npr. začepljenost nosa i/ili sekrecija).⁵³ Poremećaj dubine i brzine disanja, kao i napor pri disanju mogu se brzo promijeniti kako dijete plače, kašlje i kada je uznemireno. Do pada saturacije kisika u krvi može doći u svim navedenim okolnostima, kao i tijekom spavanja (tada se mišići stijenke prsnog koša opuštaju, još dodatno sužavajući intratorakalne dišne putove).

Klinički tijek. Trajanje bolesti ovisi o dobi djeteta, težini bolesti, stanjima vezanim uz povećani rizik (npr. nedonošćad, kronična plućna bolest) i uzročniku bolesti.¹⁹ Bronhiolitis je unatoč svemu ipak uglavnom samoograničavajuća bolest i većini djece nije potrebna hospitalizacija te se oporave do 28 dana nakon početka simptoma.^{54–56}

Bolest počinje simptomima gornjega dišnog sustava, praćena znakovima i simptomima donjega dišnog sustava drugog do trećeg dana bolesti, a dosežu vrhunac trećeg do petog dana bolesti te potom postupno nestaju. U pregledu četiriju studija koje su uključivale 590 djece s akutnim bronhiolitisom, a bila su liječena ambulantno i nisu liječena bronhodilatatorima^{55–57}, srednje vrijeme do povlačenja kašlja bilo je 8 – 15 dana.⁵⁸

U pojedinim multicentričnim studijama djece mlađe od dvije godine koja su hospitalizirana s bronhiolitisom medijan duljine boravka bio je dva dana.^{19,59} Duljina boravka u bolnici može biti kraća u djece s bronhiolitisom uzrokovanim rinovirusom i dulja u djece s bronhiolitisom uzrokovanim koinfekcijom respiratornog sincicijskog virusa (RSV) i rinovirusa. Respiratorni im se status obično se poboljšava tijekom 2 – 5 dana^{41,60–63}, iako u pojedine dojenčadi sipnja traje tjedan dana, a ponekad i dulje.

Tijek bolesti može se produljiti u dojenčadi, osobito mlađe od 12 tjedana i one s komorbiditetima (npr. bronhopulmonalna displazija); ta djeca često imaju ozbiljniju kliničku sliku i mogu zahtijevati potpomognutu ventilaciju.^{40,64}

Komplikacije – Kod većine prethodno zdrave dojenčadi akutni bronhiolitis završava potpunim izlječenjem. Međutim, pojedini pacijenti, osobito oni koji su rođeni prerano, mlađi od 12 tjedana, ili koji imaju prirođenu srčanu grešku ili imunodeficijenciju, imaju povećan rizik od komplikacija, a najozbiljnije su apneja i respiratorno zatajenje.⁶⁵

Dehidracija – može se javiti zbog povećanih potreba za tekućinom (uslijed vrućice i tahipneje), smanjenog oralnog unosa i/ili povraćanja.⁶⁶

Aspiracijska pneumonija – može nastati kao komplikacija bronhiolitisa, a rizik se povećava tijekom trajanja simptoma bronhiolitisa.

Apneja – komplikacija koja se javlja osobito u prematurno rođene dojenčadi i one mlađe od dva mjeseca.^{65,67–73} Rizik od nastanka apneje nije specifičan za određeni virusni patogen.^{71,74} Apneja je značajan čimbenik rizika za zatajenje disanja i potrebu za mehaničkom ventilacijom, a njezina je pojavnost veća u dojenčadi mlađe od osam tjedana.

Rizik od apneje nije povećan s RSV-om u usporedbi s drugim respiratornim virusima.⁷¹

Respiratorno zatajenje – ozbiljna je komplikacija akutnog bronhiolitisa. Potreba za intenzivnom njegom varira ovisno o prisutnosti i vrsti čimbenika rizika za razvoj ozbiljnije bolesti:

- nema poznatih čimbenika rizika – 7%
- bronhopulmonalna displazija ili imunosupresija, prirođene srčane greške – 19 do 37%
- dob ispod 6 tjedana – 29%.

Hipoksemija, koja je povezana s povećanim stvaranjem sluzi i nastankom atelektaza, česta je pojava u djece s bronhiolitisom i ponekad zahtijeva dodatnu respiratornu potporu. Hiperkapničko respiratorno zatajenje, povezano sa zamorom respiratorne muskulature, uglavnom zahtijeva dodatnu respiratornu potporu.

Sekundarna bakterijska infekcija – neuobičajena je kod dojenčadi i male djece s bronhiolitisom ili RSV infekcijom, osim sekundarne upale uha.⁷⁵ Rizik od sekundarne bakterijske pneumonije povećan je kod dojenčadi koja se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito kod one koja zahtijevaju intubaciju i invazivnu mehaničku potporu ventilaciji.^{76,77}

Radiološke značajke

Standardne snimke prsnog koša nisu potrebne u rutinskoj dijagnostici bronhiolitisa^{2,3,78}, osim ako postoje klinički znakovi koji bi upućivali na druge moguće dijagnoze.^{1,79}

Radiografske su značajke varijabilne i nespecifične, mogu uključivati hiperinflaciju i peribronhalni edem.^{80,81} Atelektaze mogu biti posljedica suženja dišnih putova i začepljenja sluzi. Segmentna konsolidacija i alveolarni infiltrati ipak su obilježja bakterijske pneumonije, loši su pokazatelji etiološke dijagnoze i moraju se uzeti u obzir zajedno s ostalim kliničkim značajkama pri donošenju odluka o dijagnozi i liječenju.

U dojenčadi i male djece s blagom bolešću radiogrami pluća malo će utjecati na odluku o liječenju, a mogu dovesti i do neracionalne uporabe antibiotika.^{2,80,82}

Međutim, kada se radi o dojenčadi i maloj djeci s umjerenim ili teškim simptomima bolesti (npr. širenje nosnica, uvlačenje juguluma, krkljanje, respiratorna frekvencija iznad 70/minuti, dispneja ili cijanoza), tada radiogram pluća može biti opravdan.² Radiološka dijagnostika može također pomoći i kod isključivanja alternativnih dijagnoza u djece u koje tijekom bolesti ne ide prema očekivanju.

U novije vrijeme kod postavljanja dijagnoze bronhiolitisa sve se više koristi ultrazvuk pluća kao metoda koja ne uključuje ionizacijsko zračenje, može se višestruko ponavljati uz samog pacijenta (*point of care*) te može biti dobar pokazatelj u praćenju tijeka bolesti. Ultrazvučne značajke plućnog parenhima u bronhiolitisu ukazuju na manje subpleuralne defekte, intersticijski crtež te B linije.³

Procjena i postavljanje dijagnoze

Procjena kliničke slike djece sa sumnjom na bronhiolitis i postavljanje radne dijagnoze zahtijeva samo anamnezu i fizički pregled, uključujući i pulsnu oksimetriju. Laboratorijski nalazi i radiogrami pluća obično nisu ključni za dijagnozu, ali mogu biti opravdani za procjenu komplikacija, komorbiditeta i diferencijalne dijagnoze.^{3,83–86}

Anamneza – umjerena do teška klinička slika javlja se najčešće 3 – 6 dana nakon početka bolesti. Bronhiolitisu često prethode simptomi gornjega dišnog sustava u trajanju 1 – 3 dana (začepljenost nosa i/ili iscjedak i blagi kašalj).⁵³ Obično se manifestira vrućicom (obično iznad 38,3°C), kašljem, poremećajem frekvencije disanja i teškoćama disanja.

Vrućica je uglavnom niža kod infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) i viša kod infekcije adenovirusom.⁸⁷

Indikacije za hospitalizaciju su:^{3,88–92}

- poremećaj statusa hidracije (npr. unos tekućine, izlučivanje urina)
- simptomi respiratornog „distresa“ (tahipneja, širenje nosnica, uvlačenje juguluma, krkljanje)
- cijanoza
- epizode nemira ili letargije (mogu ukazivati na prijetuće respiratorno zatajenje)
- povijest apneje s cijanozom ili bradikardijom ili bez njih.

Virusološka dijagnostika

Ciljana virusološka dijagnostika provodi se kada će rezultati takvog testiranja promijeniti postupanje s pacijentom ili pacijentovim kontaktima (npr. prekid profilakse palivizumabom, početak ili nastavak/prekid terapije antibioticima, terapija protiv gripe, izolacija/karantena za teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ili kohortiranje hospitaliziranih pacijenata ili njegovatelja).^{1,93}

S izuzetkom pandemijskog SARS-CoV-2, raspravlja se mijenja li testiranje na specifične virusne uzročnike kliničko liječenje ili ishod, osobito u izvanbolničkih pacijenata.^{1,92–99} Međutim, kod identifikacije virusnoga etiološkog agensa tijekom rada u hitnoj službi ili pak u hospitaliziranih pacijenata povezana je sa smanjenom uporabom antibiotika.^{95,100–104}

Identifikacija virusa važna je za kohortiranje pacijenata i/ili njegovatelja. Međutim, ipak nedostaju izravni dokazi da ova strategija sprječava prijenos respiratornih virusa u djece, pa bi moglo biti logičnije izolirati svu dojenčad s bronhiolitisom.^{1,84,98,99,105}

Identifikacija virusa može se potvrditi molekularnim testovima (npr. pojedinačna ili višestruka lančana reakcija polimeraze), detekcijom antigena, imunofluorescencijom ili kulturom.

Za hospitalizirane pacijente prednost imaju molekularni testovi prema detekciji antigena ili imunofluorescenciji s obzirom na povećanu osjetljivost, kao i mogućnost procjene šireg panela respiratornih virusa. Rezultati multipleks panela moraju se tumačiti s oprezom jer oni ne razlikuju asimptomatsku od simptomatske infekcije.^{106–108}

Dostupni su nam brzi antigenski testovi za RSV, parainfluncu, adenovirus, viruse influence i SARS-CoV-2. Iako se njihova osjetljivost za RSV i influencu obično kreće od 80 do 90%^{109,110}, niža je za druge viruse.^{111,112}

Laboratorijska dijagnoza ovisi o pravilnom uzorkovanju. Virusološko testiranje treba provesti na uzorcima aspirata sluznice nosa.^{113–115} Rezultati ispitivanja trebali bi biti dostupni unutar nekoliko sati od prikupljanja.

Procjena ozbiljnosti – Teški bronhiolitis karakteriziran je trajno povećanim naporom pri disanju (tahipneja; širenje nosnica; interkostalna, subkostalna ili suprasternalna retrakcija; korištenje pomoćne respiratorne muskulature; krkljanje), hipoksemija, apneja ili akutno respiratorno zatajenje.⁸⁵ Potrebni su ponavljani pregledi djeteta kako bi se adekvatno procijenila ozbiljnost kliničke slike jer ona može značajno varirati tijekom vremena.³

Ostali čimbenici povezani s težinom bolesti uključuju toksičan ili loš izgled, saturaciju krvi kisikom ispod 90% na pulsnom oksimetru, frekvenciju disanja iznad 70 udisaja u minuti i atelektazu na radiogramu prsnog koša.^{40,41,116} Važno je napomenuti da postoje ograničeni i/ili proturječni dokazi koji povezuju kliničku sliku s ishodima bolesti.^{3,40,41,60,81,117,118}

Postoji nekoliko načina i tablica bodovanja za procjenu težine kliničke slike akutnog bronhiolitisa,^{119–123} no mali broj je pokazao valjanost u predviđanju ishoda bolesti.^{78,124} U praksi kliničari se općenito oslanjaju na anamnezu i kliničke nalaze.

Diferencijalna dijagnoza

Bronhiolitis bi se trebao razlikovati od niza akutnih i kroničnih bolesti koje zahvaćaju dišni sustav, uključujući ponavljajuće piskanje izazvano virusima ili akutnu bronhoopstrukciju, bakterijsku upalu pluća, pertusis, kroničnu plućnu bolest, aspiraciju stranog tijela, aspiracijsku upalu pluća, prirođenu srčanu grešku, zatajenje srca i vaskularni prsten.^{91,125} Teški bronhiolitis također može npr. razotkriti prirođenu opstrukciju dišnih putova koja je postojala prije infekcije (npr. vaskularni prsten). Kliničke pretrage mogu pomoći u razlikovanju pojedinih bolesti i stanja; za ostale potrebne su radiološke ili laboratorijske pretrage.

- Ponavljajuće zviždanje izazvano virusima – glavno je razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi bronhiolitisa u starije dojenčadi i male djece. Ponavljajuće epizode piskanja i obiteljska ili osobna anamneza astme, ekcema i atopije pomažu u potvrdi dijagnoze astme. Međutim, tijekom prve epizode piskanja teško je razlikovati bronhiolitis od astme.¹²⁶
- Bakterijska upala pluća – teško je razlikovati bakterijsku upalu pluća od bronhiolitisa u male djece jer su klinički znakovi obaju stanja nespecifični.
- *B. pertussis* infekcija – klinički može biti slična onoj kod bronhiolitisa, za postavljanje dijagnoze neophodna je mikrobiološka pretraga.
- Kronična plućna bolest – moguće je kod djece s dugotrajnim ili ponavljajućim simptomima (ponavljano piskanje, slab prirast na tjelesnoj težini, ponavljana aspiracija, stridor ili ponavljana respiratorna infekcija).
- Aspiracija stranog tijela – može i ne mora uključivati povijest gušenja (nije uvijek prisutno), asimetričan auskultacijski nalaz nad plućima, fokalno monofono hripanje.
- Aspiracijska pneumonija – ponekad posljedica gastroezofagealne refluksne bolesti i/ili disfunkcije gutanja, može se pojaviti i kao komplikacija bronhiolitisa, može uključivati kašalj tijekom hranjenja, slab refleks sisanja, cijanozu tijekom hranjenja i ponavljajući ili kronični stridor.
- Prirođena srčana greška – slabo napredovanje na tjelesnoj težini, loša periferna perfuzija i abnormalnosti pri pregledu srca (npr. patološki šum srca, abnormalni drugi srčani ton, galopni ritam, aktivni prekordij).
- Zatajenje srca – lako umaranje i/ili dijaforeza tijekom hranjenja, slabo napredovanje na tjelesnoj težini, šum na srcu, galopni ritam i hepatomegalija.
- Vaskularni prstenovi – stridor je češći, rjeđe zviždanje.

Liječenje

Blagi i nekomplikirani bronhiolitis

Dojenčad i djeca s blagim bronhiolitisom mogu se obično liječiti u ambulantnim uvjetima, osim ako po-

stoji zabrinutost roditelja zbog nemogućnosti kućne skrbi.

Supportivna terapija i njega najvažniji su čimbenici liječenja. Supportivna terapija uključuje održavanje odgovarajuće hidracije, ublažavanje nosne kongestije/opstrukcije i praćenje tijeka bolesti.

Za imunološki kompetentnu dojenčad i djecu koji se liječe u izvanbolničkim uvjetima, rutinski se ne preporučuju farmakološke intervencije zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti, povećavaju troškove skrbi, a mogu imati i štetne učinke. Randomizirana klinička ispitivanja, sustavni pregledi i metaanalize ne podržavaju davanje bronhodilatatora, glukokortikoida (inhalacijskih ili sistemskih)^{127,130–134} ili inhibitora leukotrijena¹³⁵. Antibiotici su indicirani jedino ukoliko postoje dokazi o postojanju sekundarne bakterijske infekcije.^{127,128,129,135,136}

Za dojenčad i djecu s blagim bronhiolitisom koja se liječe u izvanbolničkim uvjetima rutinski se ne preporučuje liječenje nebuliziranom hipertoničkom fiziološkom otopinom. U sustavnom pregledu randomiziranih studija (2015. godine), gdje se procjenjuje liječenje inhalacijama hipertonične fiziološke otopine, ista je smanjila stopu hospitalizacije, ali s niskom kvalitetom dokaza.¹³⁵

Djecu s nekomplikiranim bronhiolitisom trebalo bi svakodnevno nadzirati i pratiti tijek bolesti.

Vrijeme i način na koji će se pacijent pratiti ovise o početnoj težini bolesti i trajanju simptoma.

Ponovljene kliničke procjene potrebne su kako bi se odredio tijek bolesti i pravovremeno prepoznalo pogoršanje respiratornog statusa.

U djece u koje nema očekivanog poboljšanja radiogram i ultrazvučna pretraga prsnog koša može pomoći u isključivanju drugih stanja (npr. aspiracija stranog tijela, zatajenje srca, vaskularni prsten).¹²⁷

Teški bronhiolitis

Dojenčad i djeca s teškim bronhiolitisom zahtijevaju njegu i liječenje u bolničkim uvjetima.

Liječenje teškog bronhiolitisa usmjereno je na stabilizaciju respiratornog statusa, bilance tekućine i određivanje odgovarajućeg okruženja za nastavak skrbi (opći bolnički odjel ili jedinica intenzivne njege).

Rutinski se ne preporučuje davati inhalacijske bronhodilatatore za liječenje prve epizode bronhiolitisa u djece.

Međutim, jednokratna primjena inhalacijskih bronhodilatatora (salbutamol ili racemični epinefrin) može biti opravdano. Također se rutinski ne preporučuje liječenje inhalacijama hipertonične fiziološke otopine, kao ni primjenu nebuliziranih i/ili sistemskih glukokortikoida.¹³⁷

Bilancu tekućine potrebno je redovito procjenjivati i pratiti. Djeca s težim oblikom bronhiolitisa mogu

imati poteškoća u održavanju odgovarajuće hidracije, što zbog povećanih potreba (vrućica, tahipneja), što zbog smanjenog unosa (tahipneja, dispneja).

Isključiva parenteralna rehidracija može biti potrebna kako bi se osigurala odgovarajuća hidracija, izbjegao rizik od aspiracije.^{127,138} Za djecu koja toleriraju enteralno hranjenje, preporučuju se učestaliji manji obroci ili hranjenje putem oro/nazogastrične sonde.^{128,139–142}

Važno je pratiti izlučivanje urina i razine elektolita u serumu, zbog mogućeg razvoja sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).^{143–146}

Respiratorna potpora pruža se postupno i u skladu s kliničkom slikom.

Većini djece potrebna je samo redovita toaleta nosa; u skladu s time preporučuje se višekratna površna mehanička aspiracija nosa.¹²⁸

Potporu niskoprotocnim kisikom treba osigurati putem nosne kanile ili maske za lice, kako bi se saturacija krvi kisikom (SpO₂) održavala iznad 90 – 92%.¹⁴⁷

Dojenčad kod koje postoji rizik od razvoja respiratornog zatajenja neinvazivno se ventilira putem grijane ovlažene nosne kanile visokog protoka (HFNC) i/ili kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP) prije potrebe za endotrahealnom intubacijom.

Međutim, ako se radi o djeci s hemodinamskom nestabilnošću, teškom apnejom ili gubitkom zaštitnih refleksa dišnih putova, početna endotrahealna intubacija prikladnija je od HFNC-a ili CPAP-a.

HFNC i CPAP – Iako je standardna terapija niskoprotocnim kisikom učinkovita za većinu djece s akutnim bronhiolitisom^{148,149}, HFNC i CPAP koriste se za smanjenje napora pri disanju, poboljšanje izmjene plinova i izbjegavanje endotrahealne intubacije.^{150–155}

Uspješnom terapijom HFNC-om ili CPAP-om izbjegavaju se i štetni učinci endotrahealne intubacije (npr. ozljeda larinksa, ozljeda pluća izazvana volumnom potporom, upala pluća povezana s ventilatorom).¹⁵⁶

HFNC i CPAP obično zahtijevaju njegu u jedinici intenzivne (JIL) ili postintenzivne njege. Međutim, neke ustanove provode HFNC na općem kliničkom odjelu, što se čini sigurnim.^{152,157–159}

HFNC je povezan sa smanjenom stopom endotrahealne intubacije.^{51,59–63} Iako njegova djelotvornost nije dokazana u randomiziranim ispitivanjima, terapija HFNC-om bolje se podnosi i ima manje nuspojava od CPAP-a.^{153,155,160}

Među djecom koja se liječe u JIL-u, uspoređujući CPAP i HFNC, ovaj zadnji može smanjiti uporabu sedacije, trajanje boravka u JIL-u i trajanje hospitalizacije.¹⁵⁵

HFNC je relativno lako podnošljiva neinvazivna metoda potpore ventilaciji, koja dopušta visoke protoke plinova pri udisaju (iznad 4 litre u minuti / L/min)

s povećanom koncentracijom kisika ili bez nje.^{161,162} Brzine protoka iznad 6 litara u minuti (L/min) mogu stvoriti pozitivne ekspiratorne tlakove u rasponu od 2 do 5 centimetara vode (cm H₂O). Veličina nosne kanile određuje se prema dobi i tjelesnoj težini djeteta. Maksimalna brzina protoka je dvije litre po kilogramu tjelesne težine u minuti, ali se mogu koristiti veće brzine (ako veličina kanile dopušta).^{163,164}

Apsolutne kontraindikacije za HFNC uključuju abnormalnosti lica ili dišnih putova koje onemogućuju postavljanje odgovarajuće nosne kanile.¹⁶⁵ Relativne kontraindikacije uključuju povraćanje, opstrukciju crijeva, smetenost ili uznemirenost.

U opservacijskoj studiji izostanak odgovora na HFNC bio je povezan s nižim pH i višim parcijalnim tlakom CO₂ (pCO₂) prije terapije, naglašavajući važnost ranog početka navedenog liječenja.¹⁶⁶

Komplikacije HFNC-a uključuju barotraumu i pneumotoraks, aspiraciju i abdominalnu distenziju.¹⁶⁵ Međutim, rizik od razvoja pneumotoraksa manji je s HFNC-om nego s mehaničkom ventilacijom nakon endotrahealne intubacije.

Svakodnevna i ponekad višekratna plinska analiza krvi za procjenu ventilacije (tj. razine pCO₂) opravdana je u dojenčadi koja primaju HFNC i koja pokazuju znakove prijetecjeg respiratornog zatajenja.

- CPAP – neke ustanove koriste kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP) kako bi izbjegle endotrahealnu intubaciju u pacijenata kod kojih standardna terapija kisikom nije postigla adekvatan učinak te kod kojih postoji rizik od respiratornog zatajenja.

Iako CPAP može smanjiti napor pri disanju i spriječiti endotrahealnu intubaciju u djece s progresivnom hipoksemijom ili hiperkarbijom¹⁶⁷, također je povezan sa nekim štetnim učincima (npr. trauma nosa).¹⁵⁵

U djece kod koje HFNC ne polučiti kliničku učinkovitost može se pokušati sa CPAP-om prije endotrahealne intubacije.

Endotrahealna intubacija – dojenčad i djeca kod kojih se unatoč terapiji HFNC-a i/ili CPAP-a stanje respiracijskog statusa progresivno pogoršava, ona koja imaju hipoksemiju unatoč dodavanju kisika i ona s apnejom mogu zahtijevati endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju.

Znakovi prijetecjeg respiratornog zatajenja uključuju izrazito uvlačenje pomoćne respiratorne muskulature, smanjene ili odsutne šumove disanja, umor i slabu reakciju na stimulaciju (npr. slab ili nikakav plač). Plinska analiza arterijske ili venske krvi često otkriva hiperkapniju (tlak ugljičnog dioksida iznad 55 milimetara žive (mmHg) [arterijski uzorak] ili iznad 60 milimetara žive (mmHg) [venski uzorak]); međutim, plinovi u krvi ne bi se trebali koristiti kao jedini parametar za odluku o intubaciji.

Fizikalna respiratorna terapija može biti opravdana u djece s komorbiditetima povezanim s poteškoćama

u evakuaciji sekreta iz dišnih putova (npr. neuromuskularni poremećaji, cistična fibroza).¹³⁵ Međutim, u prethodno zdrave djece s bronhilitisom ova terapija nije se pokazala korisnom.¹⁶⁸

Malo je dokaza koji podupiru korist terapije glukokortikoidima ili surfaktantom u liječenju respiratornog zatajenja uzrokovanog bronhilitisom.^{169–173} Međutim, potrebne su daljnje studije radi pouzdane procjene učinaka navedenih lijekova.

Klinički tijek

Iako se kriteriji za otpust iz bolnice razlikuju među centrima, u multicentričnim studijama djece mlađe od dvije godine hospitalizirane s kliničkom slikom bronhilitisa medijan duljine boravka bio je dva dana.^{175,176}

Duljina boravka može biti kraća u djece s bronhilitisom uzrokovanim rinovirusom i dulja u djece s koinfekcijom RSV-a i rinovirusa.^{175–177}

Respiratorni status uglavnom se poboljšava tijekom 2 – 5 dana^{174,178–182}, iako u neke dojenčadi zviždanje traje tjedan dana ili dulje.

Tijek liječenja može biti produljen u pacijenata s komorbiditetima (npr. bronhopulmonalna displazija).¹⁸³

Kriteriji za otpust

Minimalni klinički kriteriji za otpust iz bolnice:^{128,135}

- respiratorna frekvencija manja od 60 u minuti za dob ispod 6 mjeseci, manja od 55 u minuti za dob od 6 do 11 mjeseci i manja od 45 u minuti za dob iznad 12 mjeseci
- roditelji su educirani o provođenju pravilne toaletne nosa
- dojenče/dijete je stabilno dok udiše zrak iz okoliša minimalno 12 sati prije otpusta
- dojenče/dijete ima odgovarajući oralni unos
- u kućnim uvjetima može se provoditi odgovarajuća terapija (npr. terapija bronhodilatatorima).

Ishod

Bronhilitis je u većini slučajeva blaga bolest, uglavnom prolazi bez komplikacija u većine prethodno zdrave dojenčadi. Dojenčad s težom kliničkom slikom, posebice prematurusi i djeca s komorbiditetima, imaju povećan rizik od razvoja komplikacija (npr. apneja, zatajenje disanja, sekundarna bakterijska infekcija). Otprilike 30% prethodno zdrave dojenčadi koja su hospitalizirana zbog bronhilitisa imaju povećan rizik od ponovnog piskanja.¹⁸⁴

Ukupna stopa smrtnosti u djece hospitalizirane s RSV-pozitivnim bronhilitisom u razvijenim je zemljama manja od 0,1%.¹⁸⁵

Smrtnost je povećana kod male dojenčadi (6 do 12 tjedana), one s niskom porođajnom težinom i one s komorbiditetima.^{174,186,187}

Dojenčad hospitalizirana zbog akutne infekcije donjega dišnog sustava, posebno RSV-a i rinovirusa, izložena je povećanom riziku od recidiva piskanja i poremećene plućne funkcije, osobito tijekom prvog desetljeća života.^{188–195}

Još uvijek nije jasno je li bronhiolitis u ranom djetinjstvu, osobito onaj uzrokovan RSV-om i rinovirusom, povezan s razvojem astme. U nekim studijama postoji korelacija između infekcije RSV-om i kasnijeg razvoja astme. Međutim, to može odražavati multifaktorijsku etiologiju rizika za astmu (genetska predispozicija za hiperreaktivnost dišnih putova, izloženost zagađivačima iz okoliša, razni imunološki mehanizmi te poremećaj rasta i razvoja pluća zbog virusne infekcije u ranom djetinjstvu).

Prevenција

- Primarna i sekundarna prevencija uključuju higijenu ruku, izbjegavanje pasivne izloženosti dimu cigareta i kontakta s osobama s akutnim infekcijama dišnog sustava.¹²⁷

Imunoprofilaksa s palivizumabom (humanizirano monoklonsko protutijelo) smanjuje rizik od hospitalizacije zbog teške RSV bolesti kod nedonoščadi i one s kroničnom bolešću pluća i hemodinamski značajnom prirođenom srčanom bolešću.

Cjepiva za sprječavanje najčešćih uzročnika bronhiolitisa (RSV, rinovirus, humani metapneumovirus i virus parainfluenze) nisu dostupna.

Godišnje cijepljenje protiv gripe preporučuje se svima starijima od šest mjeseci, s prioritetom djece od 6 do 59 mjeseci, i kućnim kontaktima djece od 0 do 59 mjeseci starosti.

- Prevencija posljedica – ne preporučuje se koristiti inhalacijske glukokortikoide ili azitromicin za ublažavanje upale dišnih putova radi prevencije naknadnih epizoda hroptanja u dojenčadi i djece s bronhiolitismom.^{130–134,196}

Ne preporučuje se koristiti montelukast za prevenciju hiperreaktivnosti dišnih putova nakon preboljelog bronhiolitisa.^{197–199}

LITERATURA

- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L i sur. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:119.
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust.* 2004;180:399.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM i sur. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134:e1474.
- Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Barber S, Price D, Moloney S i sur. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349:27.
- Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correl R, Brant R i sur. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2079.
- Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998;109:101.
- Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol.* 1970;23:7.
- Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:759.
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D i sur. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child.* 2010;95:35.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016;374:62.
- Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel HO, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC i sur. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis.* 2016;213:915.
- Hasegawa K, Goto T, Hirayama A, Laham FR, Mansbach JM, Piedra P i sur. Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:e180.
- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung – Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:12891.
- Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U i sur. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2008;15:111.
- Calvo C, García-García ML, Pozo Sanchez F, Vazquez Alvarez MC, Gonzalez Vergaz A, Perez-Brena P i sur. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:677.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A i sur. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:213.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009;98:123.
- Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Kennes Y, Wolf D, Amirav I i sur. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:e7.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:700.
- Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Kahn JS, Ferguson D, Landry ML i sur. Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:25.
- Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B i sur. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol.* 2006;35:463.
- Counihan ME, Shay DK, Holman RC, Lowther SA, Anderson LJ. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:646.

23. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:372.
24. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG *i sur.* Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med.* 2013;368:633.
25. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics.* 2007;119:e70.
26. Kristoffersen AW, Nordbø SA, Rognlien AG, Christensen A, Døllner H. Coronavirus causes lower respiratory tract infections less frequently than RSV in hospitalized Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:279.
27. Mansbach JM, Hasegawa K, Piedra PA, Sullivan AF, Camargo CA Jr. Severe Coronavirus Bronchiolitis in the Pre-COVID-19 Era. *Pediatrics.* 2020;146.
28. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;43:283.
29. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R *i sur.* Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007;44:904.
30. Regamey N, Frey U, Deffernez C, Latzin P, Kaiser L, Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:177.
31. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O *i sur.* Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 2010;201:1633.
32. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA JR *i sur.* Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000–2016. *Pediatrics.* 2019;144.
33. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA.* 1999;282:1440.
34. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA *i sur.* The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588.
35. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics.* 2006;118:2418.
36. Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C *i sur.* The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;1:100015.
37. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM *i sur.* Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1013.
38. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT *i sur.* Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis.* 2021;72:2199.
39. Avadhanula V, Piedra PA. The Prevention of Common Respiratory Virus Epidemics in 2020–21 during the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic: An Unexpected Benefit of the Implementation of Public Health Measures. *Lancet Reg Health Am.* 2021;2:100043.
40. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145:151.
41. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126:212.
42. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982;307:397.
43. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC *i sur.* Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986;315:77.
44. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S40.
45. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S *i sur.* Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012;130:e492.
46. Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, Macias CG, Fisher ES, Piedra PA *i sur.* Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr.* 2015;15:77.
47. Butler J, Gunnarsson R, Traves A, Marshall H. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age in a Temperate and Tropical Climate. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:6.
48. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K *i sur.* Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics.* 2004;114:e437.
49. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1986;140:806.
50. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815.
51. Choudhuri JA, Ogden LG, Rutenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2006;117:349.
52. Rodríguez-Álvarez D, Rodríguez-De Tembleque C, Cendejas-Bueno E, Pérez-Costa E, Díez-Sebastian J, De la Oliva P. Severity of bronchiolitis in infants is associated with their parents' tobacco habit. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2563.
53. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet.* 2017;389:211.
54. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:997.
55. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2003;142:509.
56. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics.* 2010;126:285.
57. Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, Bulloch B, Pusic M, Joubert G *i sur.* Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med.* 2004;11:353.
58. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD *i sur.* Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ.* 2013;347:f7027.

59. Jartti T, Aakula M, Mansbach JM, Piedra PA, Bergroth E, Koponen P i sur. Hospital length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:829.
60. McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics*. 1988;81:22.
61. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:601.
62. Dawson KP, Mogridge N. Acute bronchiolitis: a three year study. *N Z Med J*. 1989;102:528.
63. Robbins JM, Kotagal UR, Kini NM, Mason WH, Parker JG, Kirschbaum MS. At-home recovery following hospitalization for bronchiolitis. *Ambul Pediatr*. 2006;6:8.
64. Wright PE, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F i sur. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 2002;185:1011.
65. Willson DE, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr*. 2003;143:S142.
66. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2000;137:523.
67. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A i sur. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr*. 1998;157:331.
68. Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr*. 1977;90:382.
69. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG Jr, Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*. 1979;300:393.
70. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48:441.
71. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B i sur. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132:e1194.
72. Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, Pumarola T, Pons M, Muñoz-Almagro C i sur. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:988.
73. Walsh P, Cunningham P, Merchant S, Walker N, Heffner J, Shanholtzer L i sur. Derivation of Candidate Clinical Decision Rules to Identify Infants at Risk for Central Apnea. *Pediatrics*. 2015;136:e1228.
74. Mansbach JM, Geller RJ, Hasegawa K, Espinola JA, Stevenson MD, Sullivan AF i sur. Association of Serum Albumin With Apnea in Infants With Bronchiolitis: A Secondary Analysis of Data From the MARC-35 Study. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e197100.
75. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. 1988;113:266.
76. Thorburn K, Hariigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61:611.
77. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2004;89:1155.
78. Friedman JN, Davis T, Somaskanthan A, Ma A. Avoid doing chest x rays in infants with typical bronchiolitis. *BMJ*. 2021; 375:e064132.
79. Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, Alverson BK, Nickel W, Goldstein J i sur. Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. *J Hosp Med*. 2013;8:479.
80. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351:404.
81. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 1990; 26:209.
82. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D i sur. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150:429.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9> [Pristupljeno: August 20, 2015].
84. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Baurert P i sur. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019;55:42.
85. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006. www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf [Pristupljeno: August 25, 2015].
86. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivilta K i sur. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr*. 2016;105:44.
87. Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM i sur. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol*. 1996;34:3007.
88. Corrad F, de La Rocque F, Martin E, Wollner C, Elbez A, Koskas M i sur. Food intake during the previous 24 h as a percentage of usual intake: a marker of hypoxia in infants with bronchiolitis: an observational, prospective, multicenter study. *BMC Pediatr*. 2013;13:6.
89. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child*. 2000;83:317.
90. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998;101:617.
91. Welliver RC. Bronchiolitis and infectious asthma. U: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL i sur. (ur.), Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 199.
92. Viswanthan M, King V, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM i sur. Management of bronchiolitis in infants and children. Evidence Report/Technology Assessment No. 69. ARHQ Publication No. 03-E014, Agency for Healthcare Research and Quality; US Department for Health and Human Services, Rockville, MD 2003.
93. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2007;120:890.
94. Antonow JA, Byington CL. Use of respiratory syncytial virus testing could safely eliminate many sepsis evaluations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:1310.

95. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368:312.
96. Hall CB. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2004;145:417.
97. Stollar F, Alcoba G, Gervais A, Argiroffo CB. Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? *Eur J Pediatr*. 2014;173:1429.
98. Schroeder AR, Ralston SL. Viral Testing for Pediatric Respiratory Infections: Why Precise Diagnoses Do Not Always Translate to Patient Benefit. *JAMA*. 2017;318:472.
99. Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, Friedman JN. Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab. *JAMA Pediatr*. 2017;171:798.
100. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K *i sur*. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health*. 2003;39:40.
101. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:842.
102. Doan QH, Kisson N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B *i sur*. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154:91.
103. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD006452.
104. Subramony A, Zachariah P, Kronen A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*. 2016;173:196.
105. Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *BMJ Clin Evid*. 2011.
106. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:010408.
107. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD *i sur*. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016;213:584.
108. Esposito S, Zampiero A, Terranova L, Ierardi V, Ascolese B, Daleno C *i sur*. Pneumococcal bacterial load colonization as a marker of mixed infection in children with alveolar community-acquired pneumonia and respiratory syncytial virus or rhinovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1199.
109. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3738.
110. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM *i sur*. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243.
111. Levent F, Greer JM, Snider M, Demmler-Harrison GJ. Performance of a new immunochromatographic assay for detection of adenoviruses in children. *J Clin Virol*. 2009;44:173.
112. Fujita-Rohwerder N, Beckmann L, Zens Y, Verma A. Diagnostic accuracy of rapid point-of-care tests for diagnosis of current SARS-CoV-2 infections in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2022;27:274.
113. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1987;25:763.
114. Blaschke AJ, McKeivitt M, Ampofo K, Lewis T, Chai H, Guo Y *i sur*. Midturbinate Swabs Are Comparable to Nasopharyngeal Swabs for Quantitative Detection of Respiratory Syncytial Virus in Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8:554.
115. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child*. 2005;90:634.
116. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet*. 1990;335:1259.
117. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 1999;104:463.
118. Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13:9.
119. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175:814.
120. Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis*. 2002;186:839f.
121. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991;118:807.
122. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB *i sur*. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr*. 1990;117:792.
123. Englund JA, Piedra PA, Ahn YM, Gilbert BE, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*. 1994;125:635.
124. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:98.
125. Coffin SE. Bronchiolitis: in-patient focus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1047.
126. Landau LI. Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax*. 1994;49:293.
127. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM *i sur*. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474.
128. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006. www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf [Pristupljeno: August 25, 2015].
129. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivilta K, *i sur*. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr*. 2016;105:44.
130. Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, Alverson BK, Nickel W, Goldstein J *i sur*. Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. *J Hosp Med*. 2013;8:479.

131. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN i sur. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:127.
132. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J i sur. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2000;82:126.
133. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
134. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H i sur. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
135. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9> [Pristupljeno: August 20, 2015].
136. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P i sur. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health.* 2019;55:42.
137. Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, Vandermeer B, Freedman SB, Johnson DW i sur. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics.* 2021;147.
138. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics.* 1999;104:1389.
139. Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Srugo I, Even L i sur. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *J Pediatr.* 2013;162:640.
140. Oakley E, Bata S, Rengasamy S, Krieser D, Cheek J, Jachno K, i sur. Nasogastric Hydration in Infants with Bronchiolitis Less Than 2 Months of Age. *J Pediatr.* 2016;178:241.
141. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S i sur. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:113.
142. Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E, Parkin P, Mahood Q, Mahant S. Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12:CD013552.
143. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2003;92:430.
144. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res.* 1990;27:204.
145. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 1990;65:1237.
146. Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, Mayor-domo-Colunga J, Quesada SP, Martín Delgado CM i sur. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronchiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20:e130.
147. Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S83.
148. Franklin D, Babl FE, Schibler A. High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018;378:2446.
149. de Benedictis FM. The Effectiveness of High-Flow Oxygen Therapy and the Fascinating Song of the Sirens. *JAMA Pediatr.* 2019;173:125.
150. Sinha IP, McBride AK, Smith R, Fernandes RM. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest.* 2015;148:810.
151. Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, Macias CG, Pate BM, Piedra PA i sur. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* 2015;5:175.
152. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:1117.
153. Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A i sur. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* 2017;43:209.
154. Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:711.
155. Ramnarayan P, Richards-Belle A, Drikite L, Saull M, Orzechowska I, Darnell R i sur. Effect of High-Flow Nasal Cannula Therapy vs Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Liberation From Respiratory Support in Acutely Ill Children Admitted to Pediatric Critical Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328:162.
156. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2008;34:1608.
157. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J i sur. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018;378:1121.
158. Panciatici M, Fabre C, Tardieu S, Sauvaget E, Dequin M, Stremler-Le Bel N i sur. Use of high-flow nasal cannula in infants with viral bronchiolitis outside pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2019;178:1479.
159. Kalburgi S, Halley T. High-Flow Nasal Cannula Use Outside of the ICU Setting. *Pediatrics.* 2020;146.
160. Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2019;104:564.
161. de Klerk A. Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? *Adv Neonatal Care.* 2008;8:98.
162. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med.* 2013;39:247.
163. Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child.* 2015;100:571.
164. Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K i sur. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2012;97:182.
165. Wing R, Armsby CC. Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory illness. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2015; 16:154.

166. *Abbound PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME.* Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:e343.
167. *Schuh S.* Update on management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:110.
168. *Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C.* Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD004873.
169. *Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG.* Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:482.
170. *Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA.* Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1251.
171. *Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G.* Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:805.
172. *Vos GD, Rijtema MN, Blanco CE.* Treatment of respiratory failure due to respiratory syncytial virus pneumonia with natural surfactant. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22:412.
173. *Jat KR, Chawla D.* Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD009194.
174. *Wang EE, Law BJ, Stephens D.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126:212.
175. *Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur.* Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:700.
176. *Jartti T, Aakula M, Mansbach JM, Piedra PA, Bergroth E, Koponen P i sur.* Hospital length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:829.
177. *Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ.* Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA.* 1999;282:1440.
178. *McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R.* Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics.* 1988;81:22.
179. *Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER.* Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:601.
180. *Dawson KP, Mogridge N.* Acute bronchiolitis: a three year study. *N Z Med J.* 1989;102:528.
181. *Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB.* Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis.* 1997;175:814.
182. *Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS.* Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis.* 2002;186:839.
183. *Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F i sur.* Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 2002;185:1011.
184. *Mansbach JM, Hasegawa K, Geller RJ, Espinola JA, Sullivan AF, Camargo CA Jr i sur.* Bronchiolitis severity is related to recurrent wheezing by age 3 years in a prospective, multicenter cohort. *Pediatr Res.* 2020;87:428.
185. *Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr i sur.* Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000–2016. *Pediatrics.* 2019;144.
186. *Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ.* Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16.
187. *Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ.* Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:483.
188. *Fjaerli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B.* Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr.* 2005;5:31.
189. *Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M.* Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr.* 2005;94:1378.
190. *Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F i sur.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137.
191. *Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S.* Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. *Pediatr Int.* 2007;49:190.
192. *Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, Gentile F, Pierangeli A, Bonci E i sur.* Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. *Acta Paediatr.* 2014;103:1094.
193. *Bergroth E, Aakula M, Korppi M, Remes S, KivistöJE, Piedra PA i sur.* Post-bronchiolitis Use of Asthma Medication: A Prospective 1-year Follow-up Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:363.
194. *Skirrow H, Wincott T, Cecil E, Bottle A, Costelloe C, Saxena S.* Preschool respiratory hospital admissions following infant bronchiolitis: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2019;104:658.
195. *Mansbach JM, Geller RJ, Hasegawa K, Piedra PA, Avadhanula V, Gern JE i sur.* Detection of Respiratory Syncytial Virus or Rhinovirus Weeks After Hospitalization for Bronchiolitis and the Risk of Recurrent Wheezing. *J Infect Dis.* 2021;223:268.
196. *Beigelman A, Srinivasan M, Goss CW, Wang J, Zhou Y, True K i sur.* Azithromycin to prevent recurrent wheeze following severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *NEJM Evid.* 2022;1.
197. *Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K.* Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009;98:1830.
198. *Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP i sur.* Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:854.
199. *Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT i sur.* A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *J Pediatr.* 2010; 156:749.